

혈관성 인지장애의 최신치료

이애영

충남대학교 의과대학 신경과학교실

Address for correspondence

Ae Young Lee, M.D.
Department of Neurology, Chungnam National
University Hospital, 640 Daesa-dong, Jung-gu,
Daejeon 301-721, Korea
Tel: +82-42-220-7807
Fax: +82-42-252-8654
E-mail: aelee@cnu.ac.kr

New Treatment of Vascular Cognitive Impairment

Ae Young Lee, M.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Chungnam National University, Daejeon, Korea

Patients with vascular cognitive impairment (VCI) have cognitive decline associated with underlying cerebrovascular disease (CVD). The concept of VCI has been broadened to refer all forms of mild to severe cognitive impairment caused by CVD. Characteristic neuropsychological profile of VCI, particularly subcortical ischemic vascular dementia, includes early and prominent disturbance of attention and executive function with less severe episodic memory impairment. Evidence from neuropsychological studies of VCI shows that cognitive profile in VCI is associated with disruption of frontosubcortical circuits by lacunes and white matter lesions which are frequently located in frontal subcortical areas. Early recognition of VCI before the progression to vascular dementia is the main goal of clinical interest. Primary and secondary prevention of stroke can decrease the incidence and prevalence of VCI. Treatment with cholinesterase inhibitors showed modest symptomatic improvement in cognitive and non-cognitive abilities in patients with vascular dementia. But patients with VCI are too heterogeneous to evaluate the clinical efficacy of therapeutic trials. Selectivity on specific type of VCI seems to be better for defining treatment effectiveness in the field of VCI.

Key Words: Vascular dementia, Cerebrovascular disease, Treatment

혈관성 인지장애 (Vascular cognitive impairment)

혈관성 인지장애는 뇌혈관질환에 의한 뇌손상 때문에 생긴 인지기능 저하를 의미하며 혈관성 경도인지장애(vascular mild cognitive impairment)부터 혈관성 치매(vascular dementia)까지 인지기능 저하 정도가 다양하다[1]. 현재 사용하는 혈관성 치매(vascular dementia)의 임상 진단기준이 알츠하이머 치매의 전형적인 증상인 기억장애에 초점을 맞추어 진단을 내린다는 점과 치매진단에 합당한 정도로 인지기능 저하가 진행되어야 진단이 가능하므로 혈관성 질환에 의한 인지장애 환자의 조기발견이 쉽지 않다는 점 때문에 혈관성 치매보다 '혈관성 인지장애'의 사용을 추천하고 있다[1, 2].

혈관성 인지장애는 원인이 되는 혈관병리나 또는 인지기능 저하를 일으킨 병변의 위치에 따라 Table 1과 같이 분류하기도 하고[3] 뇌졸중 병변의 종류에 따라 1) 뇌경색성 병변(동맥폐색에 따른 완전경색과 수질 소동맥 폐색과 심장정지 또는 순환이상에 의한 불완전경색)은 대혈관 질환(large-vessel disease)과 소혈관 질환(small-vessel disease)으로 세분하며, 2) 출혈성 병변(고혈압성 뇌출혈, 뇌아밀로이드혈관병증, 지주막하출혈,

뇌출혈 후 폐색성 수두증, 경막하 출혈), 3) 뇌정맥혈전증(cortical vein & sinus thromboses)과 같이 경색과 출혈이 동반된 경우로 나누기도 한다[4]. 다발성 뇌경색 치매(multi-infarct dementia)가 대혈관 질환에 의한 혈관성 치매의 가장 흔한 유형이며 우측 후뇌동맥(posterior cerebral artery)이나 전뇌동맥(anterior cerebral artery) 폐색에 따른 단일병변에 의한 치매(strategic infarct dementia)도 대혈관 질환에 의한 혈관성 치매에 속한다. 소혈관 질환에 의한 혈관성 치매는 대뇌 피질 손상없이 내포, 시상 또는 미상핵 등에 생긴 열공성 뇌경색에 의한 피질하 허혈성 혈관성 치매(subcortical ischemic vascular dementia)가 대표적이며 다발성 열공성 뇌경색(lacunar state)이나 빈스뱅거병(Binswanger's disease)이 포함된다. 최근에는 대혈관 질환에 의한 혈관성 인지장애보다 백질변성의 임상적 의미나 열공성 뇌경색에 의한 인지기능 저하와 같은 피질하 허혈성 혈관성 치매에 대한 관심이 높아지고 있다.

소혈관 질환에 의한 열공성 뇌경색이나 불완전 경색으로 분류되는 백질변성은 주로 전전두엽-피질하 회로(prefrontal-subcortical circuit)에 손상을 준다. 따라서 혈관성 인지장애는 수행기능 이상(executive dysfunction)과 같은 전두엽 기능장애(frontal lobe dysfunction)와 정신완서(bradyphrenia)와 같은

Table 1. Classification and causes of sporadic vascular cognitive impairment

Vascular dementia

Multi-infarct dementia (cortical vascular dementia)

Subcortical ischemic vascular dementia

Strategic-infarct dementia

Hypoperfusion dementia

Hemorrhagic dementia

Dementia caused by specific arteriopathies

Mixed AD and vascular dementia

Vascular mild cognitive impairment

(Adopted from O'Brien et al, 2003).

피질하 기능이상(subcortical dysfunction)이 주로 나타나며 알츠하이머 치매의 주증상인 기억장애(memory loss)와 뇌졸중으로 인한 국소적인 피질기능 이상으로 실어증(aphasia), 실행증(apraxia), 또는 실인증(agnosia)도 나타날 수 있다[2, 5-7].

혈관성 인지장애를 시사하는 임상적 특징으로 뇌졸중 후 갑자기 발생한 인지기능 저하를 들 수 있지만 일부 혈관성 치매 진단 기준에서 제시하는 뇌졸중 후 3개월 이내 발생하는 인지장애는 흔치 않다[8]. 혈관성 치매의 경과 역시 뇌졸중 재발에 따른 단계적 진행(stepwise progression)을 보이는 것으로 알려져 왔으나 이런 전형적인 경과는 전체 혈관성 치매환자의 30% 정도에서만 관찰되는 것으로 보고되었다[8]. 따라서 혈관성 인지장애가 퇴행성 치매처럼 인지기능이 점진적으로 저하될 수도 있으며 혹은 인지기능이 호전될 수도 있다. 혈관성 치매나 혈관성 인지장애의 진단을 위해서 뇌졸중의 증거가 필수적이지만 뇌졸중 병변이 증상을 일으키지 않는 경우도 있으므로 임상적으로 뚜렷한 뇌졸중의 기왕력이 반드시 필요한 것은 아니다. 뇌졸중에 의한 국소적인 결손징후(focal signs)가 있으면 혈관성 치매 또는 혈관성 인지장애 진단을 좀더 확실할 수는 있으나 신경학적 국소증상이 진단에 필수적인 것은 아니다. 또한 알츠하이머 병에 비하여 보행장애와 요실금이 혈관성 치매에서 더 일찍 나타나는 경향을 보여서 진단에 도움을 주기는 하지만 임상적으로 흔하지는 않다. 따라서 뇌졸중 후 갑작스런 인지저하, 인지기능의 단계적 저하, 국소 신경학적 징후의 동반, 뇌졸중과의 시간적 인과관계, 또는 뇌졸중의 기왕력이 있다고 반드시 환자의 인지 기능 저하가 뇌졸중 때문임을 확인할 수는 없다.

뇌졸중에 의하여 발생하는 치매는 전체 치매의 약 20% 정도를 차지하여 알츠하이머 치매 다음으로 많은 빈도를 차지한다[9]. 65세 이상 허혈성 뇌경색 환자의 25-33%에서 치매가 발생하며[10, 11] 허혈성 뇌졸중이 60대에서 치매 위험도를 9배 높이며 70대에서는 뇌졸중에 의한 치매 위험도가 30배가 넘는다[12]. 고령(older age), 낮은 교육수준, 흡연, 저혈압이나 기립성 저혈압, 뇌경색에 동반된 합병증(예, 저산소증, 간질, 흡인성 폐렴, 저혈압), 연하장애, 보행장애, 그리고 뇌사진에서 심한 백질변성이나 뇌위축이 있는 경우 뇌졸중 후 치매가 잘 생긴다[10, 13-15]. 따라서 고령이나 유전적 소인, 또는 혈관성 위험인자에

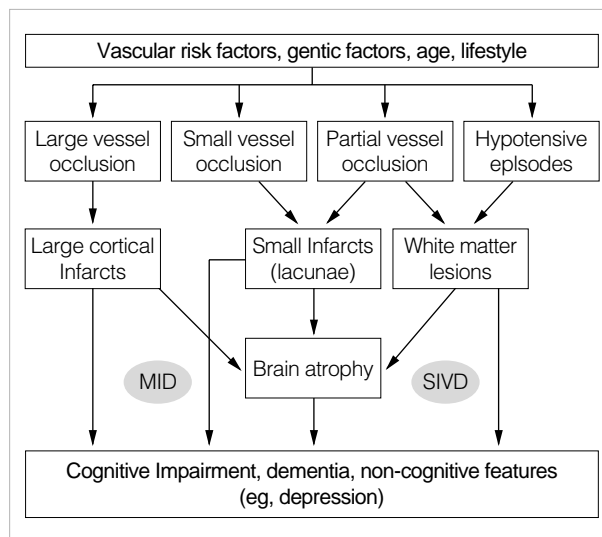


Fig. 1. Pathophysiological mechanisms in vascular cognitive impairment. Vascular risk factors such as hypertension can cause occlusion of cerebral large- and small-vessel. Complete and incomplete cerebral infarction result in loss of neuron and cortical atrophy, which produce cognitive decline and non-cognitive symptoms such as depression and loss of volition in VCI. (Adopted from O'Brien et al, 2003).

의하여 뇌의 대혈관 또는 소혈관 폐색이 생기고 대뇌피질에 손상을 주는 피질경색이나 피질하 열공성 뇌경색과 백질 변성이 발생하고 뇌위축이 동반되면 혈관성 인지장애가 더 잘 나타난다 (Fig. 1)[3].

임상적으로 치매가 뚜렷하지 않은 알츠하이머 치매에 뇌경색이 동반되면 알츠하이머 치매의 병리소견(노인반 또는 신경섬유 농축체)과 뇌졸중 병변의 상승작용을 통하여 임상적으로 뚜렷한 치매가 생긴다[16]. 그러므로 혈관성 인지장애나 혼합형 치매(mixed dementia)에서 혈관성 위험인자(vascular risk factors)를 엄격하게 조절함으로써 혈관성 인지장애가 혈관성 치매로 진행되는 것을 막을 뿐만 아니라 알츠하이머 치매의 빈도도 줄일 수 있다.

혈관성 인지장애의 치료 (Treatment of vascular cognitive impairment)

1. 뇌졸중 예방에 대한 치료

혈관성 인지장애의 예방적인 치료는 뇌졸중의 치료와 예방으로서 (1) 급성 뇌졸중의 조기진단과 적절한 치료, (2) 뇌졸중 재발방지, 그리고 (3) 뇌졸중 위험인자를 적극적으로 치료함으로써 혈관성 치매와 관련된 뇌의 변화를 지연 또는 방지 하는 것이다[17]. 뇌졸중 급성기에 부정맥, 심부전, 심근경색, 간질 또는 폐렴 등이 발생하면 저산소성 허혈변화가 가중되어 혈관성

치매 발생을 증가시키므로 주의해야 한다[13].

뇌졸중의 예방 및 재발방지를 위하여 적극적인 혈압조절이 필요하다. 유럽에서 시행된 수축기 고혈압연구(SYST-EUR Study)에서 평균 3.9년 동안 관찰한 결과 장기적인 고혈압 치료가 치매의 위험도를 55% 감소시켰으며 특히 칼슘길항제(nitrendipine)가 알츠하이머 치매와 혈관성 치매 예방에 효과가 있었다[18]. 65세 이상 지역 거주민을 대상으로 한 무작위 임상연구에서도 고혈압 치료가 뇌졸중 재발위험을 28% 줄이고 치매 위험도를 38-55% 감소시켰다[19]. 칼슘길항제인 니모디핀(nimodipine)은 소혈관과 측부 순환혈관을 확장시켜 병변쪽으로 가는 혈류를 증가시키고 손상받은 신경원내로 칼슘유입을 차단하여 신경을 보호한다[20, 21]. 니모디핀이 다발성 뇌경색 치매(multi-infarct dementia) 환자의 인지기능과 일상생활 기능을 향상시키지는 못했지만[22] 소혈관 질환인 피질하 허혈성 혈관성 치매환자만을 따로 분석한 결과 주간생활 기기활동(instrumental activities of daily living)과 전두엽 기능이 뚜렷하게 향상되는 효과를 보였다[23].

최근 연구에 의하면 고지혈증 치료제(lipid-lowering agent)인 스타틴(statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme reductase inhibitor)이 관상동맥질환이나 고혈압 또는 당뇨 같은 혈관성 위험인자를 가진 환자에게 뇌졸중 재발을 막고[24] 알츠하이머 치매에서 A β 형성을 차단하여 치매 위험률을 감소시켰다[25, 26]. 고지혈증이 알츠하이머 치매를 제외한 다른 유형의 치매 발병률을 증가시켰으며 스타틴을 복용하는 경우 치매 발병률이 훨씬 적었다(OR=0.61, 95% CI=0.41-0.91)[26]. 특히 APOE ϵ 4를 가진 환자는 다른 유전자형을 가진 환자보다 5-7년 후 인지장애가 더 심하고[27] 스타틴 치료가 APOE ϵ 4 유전자형을 가진 환자의 인지기능을 호전시켰다[28].

심장질환은 고령화와 함께 증가하며 특히 심방세동은 뇌졸중의 위험을 7배정도 증가시키므로 항응고제나 항혈소판제를 사용하여 심장세동과 관련된 뇌졸중 발생을 줄여야 한다. 뇌졸중의 과거력이 있거나 일과성 허혈발작(transient ischemic attack)의 병력이 있는 사람은 뇌졸중 재발에 대한 위험도가 10배 정도 높아지므로 적극적인 치료로 혈관성 인지장애 발생을 막아야 한다[4].

당뇨병이 있으면 뇌졸중 위험도가 4배 높아지고 치매 위험도는 2배 정도 높아지므로 혈당 관리를 엄격하게 하여 뇌졸중과 혈관성 치매 발생을 예방해야 한다[4].

혈중 호모시스테인(homocysteine)이 높으면 혈관 내피세포의 기능을 방해하여 뇌혈관 질환과 치매의 위험이 높아진다[29]. 최근 연구에서 혈중 호모시스테인 농도가 14 μ mol/L 이상이면 알츠하이머 치매를 비롯한 치매 위험도가 두 배로 증가하였다[30]. 혈중 호모시스테인 증가는 혈관 내피세포의 기능이상에 의하여 특히 대뇌 소혈관 질환을 잘 유발하므로 열공성 경색이나 백질변성이 심한 환자에게 엽산(folate)이나 비타민 B12를 투여하여 호모시스테인을 감소시킬 수 있다[31].

Table 2. Drugs tested in patients with vascular cognitive impairment classified according to their possible mechanism of action.

Antiplatelet	Xantine derivatives
Aspirin	Pentoxifylline
Triflusal	Propentofylline
Ergot derivatives	Hemorheologic
Hydergine	Sulodexide
Nicergoline	
Vasodilators	Neurotrophic
Hyclandelate	Posatirelin
Buflomedil	Pyritinol
Naftidrofuryl	Vincamine
Denbufylline	Ginkgo biloba
	Cerebrolysin
	Vinpocetine
Nootropics	Calcium-antagonists
Piracetam	Nicardipine
Oxiracetam	Nimodipine
CDP-choline	

(Adopted from Pantoni L, 2004).

메만틴(memantine)은 N-methyl-D-aspartate 수용체 차단제로서 글루탐산염에 의한 흥분독성(glutamate-induced excitotoxicity)을 막아서 뇌세포 손상을 감소시킨다[32]. 메만틴을 투여하여 중등도 이상으로 진행된 혼합형 치매 환자의 전반적인 기능이 향상되고 간호의 비중이 감소하는 효과를 보였다[33]. 메만틴은 대혈관 질환에 의한 혈관성 치매보다는 대뇌 피질손상이 없는 소혈관 질환에 의한 피질하 허혈성 혈관성 치매에서 우수한 효과를 보였다[34]. 혈관성 치매(MMSE score 12-20)환자를 대상으로 28주 동안 메만틴(20 mg/day)과 위약의 효과를 비교한 연구에서 메만틴으로 치료한 환자의 인지기능이 호전되었고 심각한 부작용도 없었다[35]. 메만틴이 신경보호 작용을 보여서 치매 진행을 지연시키는지는 아직 확실하지 않지만 환자의 인지기능을 호전시키는 효과는 기대할 수 있다. 그 밖에도 다양한 기전의 약제들이 혈관성 인지장애 환자에게 시도되었다(Table 2)[36].

2. 콜린에스테라제 억제제(Cholinesterase inhibitors)

알츠하이머 치매뿐 아니라 혈관성 치매의 인지기능 저하도 콜린 결핍과 관련이 있다[37]. 콜린 형성을 담당하는 전뇌 기저부(basal forebrain)는 관통 세동맥(penetrating arterioles)에 의해 혈액공급을 받는데 이 혈관들은 고혈압에 쉽게 영향을 받는다[38]. 콜린은 전뇌 기저부(basal forebrain)에 있는 브로카대각대(diagonal band of Broca), 내측 중격핵(medial septal nuclei), 그리고 마이너트기저핵(nucleus basalis of Meynert)에서 생성되며[39] 대뇌 백질을 경유하여 대뇌 피질로 전달된다[40]. 혈관성 치매환자의 전두엽에서 흔히 관찰되는 열공성 뇌경색이나 백질변성에 의하여 대뇌 피질로 가는 콜린 경로가 차단되어 실행기능(executive function)과 주의집중력(atten-

tion)에 장애가 초래될 수 있다[41, 42]. 생화학적으로는 혈관성 치매환자의 대뇌 피질, 해마, 선조체, 그리고 뇌척수액에서 아세틸콜린 활동도가 저하되었다[43]. 이런 해부학적 또는 생화학적 증거가 혈관성 인지장애 환자에게 콜린에스테라제 억제제 효용성을 제시하였다. 현재 알츠하이머 치매에서 사용하고 있는 도네페질, 리바스티그민, 갈란타민을 혈관성 치매에서도 사용할 수 있다. 혈관성 치매환자를 대상으로 갈란타민(24 mg/d)과 위약-대조연구에서 갈란타민을 복용한 환자가 위약 투여군에 비하여 인지기능이나 일상활동, 행동증상에 호전을 보였다[44]. 다기관이 참여한 도네페질-위약 대조연구에서도 도네페질 치료군(5 & 10 mg)이 위약군에 비하여 인지기능과 전반적인 모든 기능이 호전되었다[45].

따라서 알츠하이머 치매의 동반여부에 관계없이 혈관성 인지장애 환자에게 콜린에스테라제 억제제 치료를 고려해야 한다.

결론

치매의 원인 중에서 뇌혈관질환이 차지하는 빈도는 약 20-30% 정도이지만 뇌혈관질환 환자가 기억장애클리닉이나 치매클리닉에 내원하는 비율이 낮은 것을 고려한다면 실제로 혈관성 인지장애의 빈도는 훨씬 더 높을 것이다. 혈관성 인지장애 환자의 절반(49%)이 5년 후 치매로 진행되며 혈관성 치매환자의 5년 내 사망률이 60%로 높은 점을 고려하면[46] 혈관성 인지장애의 조기 발견과 뇌혈관질환 위험인자에 대한 적극적인 치료가 매우 중요하다.

위약-대조 무작위 임상연구를 통하여 다양한 약제들이 혈관성 인지장애 개선에 도움이 된다고 보고하였지만 공식적으로 허가를 받은 치료제는 없는 실정이다. 현실적으로 혈관성 인지장애환자를 대상으로 한 무작위 임상연구가 매우 적고 연구마다 혈관성 인지장애에 대한 진단기준이나 약효 평가기준이 다르다는 문제점도 있다. 혈관성 인지장애에는 대뇌동맥 폐색에 의한 피질손상부터 소혈관 질환에 의한 백질변성이 동반되는 피질하 허혈성 혈관성 치매까지 다양한 병변을 가진 환자가 포함되므로 병변의 종류나 뇌졸중 발생기전의 다양성 때문에 치료제의 효과 평가가 쉽지 않다. 혈관성 인지장애에 대한 통일된 임상진단 기준을 마련하고 뇌졸중 발생기전이나 병변의 종류에 따라 환자를 세분하여 약제의 효과를 평가하는 대규모 무작위 임상연구가 필요한 실정이다.

참고문헌

- Hachinski VC, Bowler JV. Vascular dementia. *Neurology* 1993; 43: 2159-60.
- Bowler JV, Hachinski V. The concept of vascular cognitive impairment. In: Erkinjuntti T, Gauthier S. *Vascular cognitive impairment*. London: Martin Dunitz. 2002; 9-25.
- O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Román G, Sawada T, Pantoni L, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003; 2: 89-98.
- Román GC. Vascular dementia: Distinguishing characteristics, treatment, and prevention. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: S296-S304.
- Tatemichi TK, Desmond DW, Stern Y, Paik MC, Sano M, Bagiella E. Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional disabilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 202-7.
- Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JH, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: The Rotterdam Study. *Neurology* 1994; 44: 1246-52.
- Cummings JL. Vascular subcortical dementias: clinical aspects. *Dementia* 1994; 5: 177-80.
- Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ. Comparison of different diagnostic criteria for vascular dementia (ADDTC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke* 1996; 27: 30-6.
- Geldmacher DS, Whitehouse PJ. Evaluation of dementia. *N Eng J Med* 1996; 335: 330-6.
- Pohjasvaara T, Mantyla R, Salonen O. How complex interactions of ischemic brain infarcts, white matter lesions, and atrophy relate to post-stroke dementia. *Arch Neurol* 2000; 57: 1295-300.
- Desmond DW, Moroney JT, Paik MC, Sano M, Mohr JP, Aboumatar S, et al. Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke. *Neurology* 2000; 54: 1124-31.
- Tatemich TK, Desmond DW, Mayeux R, Paik MC, Stern Y, Sano M, et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risks, and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology* 1992; 42: 1185-93.
- Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, Paik MC, Stern Y, Tatemichi TK. Risk factors for incident dementia after stroke. Role of hypoxic and ischemic disorders. *Stroke* 1996; 27: 1283-9.
- Liu CK, Miller BL, Cummings JL, Mehringer CM, Goldberg MA, Howng SL, et al. A quantitative MRI study of vascular dementia. *Neurology* 1992; 42: 138-42.
- Mungas D, Jagust WJ, Reed BR, Kramer JH, Weiner MW, Schuff N, et al. MRI predictors of cognition in subcortical ischemic vascular disease and Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57: 2229-35.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997; 277: 813-7.
- Erkinjuntti T, Román G, Gauthier S, Feldman H, Rockwood K. Emerging therapies for vascular dementia and vascular cognitive impairment. *Stroke* 2004; 35: 1010-7.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu

- S, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2046-52.
19. Murray MD, Lane KA, Gao S, Evans RM, Unverzagt FW, Hall KS, et al. Preservation of cognitive function with antihypertensive medications: A longitudinal analysis of a community-based sample of African Americans. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2090-6.
 20. Langley MS, Sorkin EM. Nimodipine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in cerebrovascular disease. *Drugs* 1989; 37: 669-99.
 21. Greenberg JH, Uematsu D, Araki N, Hickey WF, Reivich M. Cytosolic free calcium during focal cerebral ischemia and the effects of nimodipine on calcium and histologic damage. *Stroke* 1990; 21(Suppl IV): IV72-7.
 22. Pantoni L, Bianchi C, Beneke M, Inzitari D, Wallin A, Erkinjuntti T. The Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial: a double-blind, placebo-controlled trial on nimodipine in multi-infarct dementia. *J Neurol Sci* 2000; 175: 116-23.
 23. Pantoni L, Rossi R, Inzitari D, Bianchi C, Beneke M, Erkinjuntti T, et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a subgroup analysis of the Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial. *J Neurol Sci* 2000; 175: 124-34.
 24. Amarenco P, Lavallée P, Touboul P-J. Statins and stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17(Suppl 1): 81-8.
 25. Fassbender K, Simonds M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 5856-61.
 26. Dufouil C, Richard F, Fiévet N, Dartigues JF, Ritchie K, Tzourio C, et al. APOE genotype, cholesterol level, lipid-lowering treatment, and dementia. The Three-City Study. *Neurology* 2005; 64: 1531-8.
 27. Haan MN, Shemanski L, Jagust WJ, Manolio TA, Kuller L. The role of APOE epsilon4 in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons. *JAMA* 1999; 282: 40-6.
 28. Li G, Higdon R, Kukull WA, Peskind E, Van Valen Moore K, Tsuang D, et al. Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology* 2004; 63: 1624-8.
 29. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Cheung AS, Chan LT, Sun YY, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 1997; 96: 2542-4.
 30. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Eng J Med* 2002; 346: 476-83.
 31. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Bell R, D'Souza R, Jeffery S, et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain* 2003; 127: 212-9.
 32. Kornhuber J, Weller M. Psychogenicity and N-methyl-D-aspartate receptor antagonism: implications for neuroprotective pharmacotherapy. *Biol Psychiatry* 1997; 41: 135-44.
 33. Görtelmeyer R, Erbler H. Memantine in treatment of mild to moderate dementia syndrome. *Drug Res* 1992; 42: 904-12.
 34. Möbius HJ, Stöfler A. New approaches to clinical trials in vascular dementia: memantine in small vessel disease. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13(Suppl 2): 61-6.
 35. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfler A, Möbius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. A Randomized, Placebo-Controlled Trial (MMM 300). *Stroke* 2000; 33: 1834-9.
 36. Pantoni L. Treatment of vascular dementia: evidence from trials with non-cholinergic drugs. *J Neurol Sci* 2004; 226: 67-70.
 37. Gottfries CG, Blennow K, Karlsson I, Wallin A. The neurochemistry of vascular dementia. *Dementia* 1994; 163-7.
 38. Vinters HV, Ellis WG, Zarow C, Zaias BW, Jagust WJ, Mack WJ, et al. Neuropathologic substrates of ischemic vascular dementia. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 60: 658-9.
 39. Mesulam MM, Geula C. Nucleus basalis (Ch4) and cortical cholinergic innervation in the human brain: observations based on the distribution of acetylcholinesterase and choline acetyltransferase. *J Comp Neurol* 1988; 275: 216-40.
 40. Selden NR, Gitelman DR, Salamon-Murayama N, Parrish TB, Mesulam MM. Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain. *Brain* 1998; 121: 2249-57.
 41. Swartz RH, Sahlas DJ, Black SE. Strategic involvement of cholinergic pathways and executive dysfunction: Does location of white matter signal hyperintensities matter? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2003; 12: 29-36.
 42. Mesulam M, Siddique T, Cohen B. Cholinergic denervation in a pure multi-infarct state. Observations on CADASIL. *Neurology* 2003; 60: 1183-5.
 43. Court JA, Perry EK, Kalaria RN. Neurotransmitter control of the cerebral vasculature and abnormalities in vascular dementia. In: Erkinjuntti T, Gauthier S, eds. *Vascular Cognitive Impairment*. London: Martin Dunitz, 2002: 167-85.
 44. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1283-90.
 45. Black S, Román GC, Geldmacher DS, Salloway S, Hecker J, Burns A, et al. Efficacy and Tolerability of Donepezil in Vascular Dementia: Positive Results of a 24-Week, Multicenter, International, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Stroke* 2003; 34: 2323-30.
 46. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DM, MacKnight C, McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology* 2000; 54: 447-51.